

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Demam tifoid merupakan penyakit yang dijumpai secara luas di daerah tropis dan sub tropis terutama di daerah dengan sumber air yang tidak memadai dengan standar *higiene* dan sanitasi yang rendah. Dalam masyarakat penyakit ini dikenal dengan nama tipus, tetapi dalam dunia kedokteran disebut *Typhoid fever* atau *thyphus abdominalis*, karena pada umumnya kuman menyerang usus, maka usus menjadi luka, menyebabkan perdarahan serta bisa pula terjadi kebocoran usus. Penyakit ini banyak diderita oleh anak-anak atau orang muda. Penyebabnya adalah kuman *Salmonella typosa*. Kuman ini terdapat di dalam kotoran, urine manusia dan juga pada makanan dan minuman yang tercemar kuman yang dibawa oleh lalat (Prabu, 1996).

Besarnya angka pasti kasus demam tifoid di dunia sangat sulit ditentukan karena penyakit ini dikenal mempunyai gejala dengan spektrum klinis yang sangat luas. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2003 memperkirakan terdapat sekitar 17 juta kasus demam tifoid di seluruh dunia dengan insidensi 600.000 kasus kematian tiap tahun. Di Indonesia kasus ini tersebar secara merata di seluruh propinsi dengan insidensi di daerah pedesaan 358/100.000 penduduk/tahun dan di daerah perkotaan 760/100.000 penduduk/tahun atau sekitar 600.000 dan 1,5 juta kasus pertahun (Prawito *et all.*, 2002).

Pengobatan demam tifoid masih didominasi oleh berbagai jenis antibiotik seperti kloramfenikol, amoksisilin, kotrimoksazol, ampicillin, tiamfenikol. Dengan perkembangan ilmu pengetahuan di bidang farmasi, maka banyak obat-obat baru yang diproduksi, khususnya antibiotik (Anonim, 1992).

Penggunaan antibiotika secara benar dan rasional memang harus diberikan. Rasional di sini maksudnya adalah harus sesuai dengan indikasi penyakitnya, sesuai dosisnya, sesuai cara pemberiannya dan tetap memperhatikan efek sampingnya. Sehingga diharapkan masyarakat menjadi rasional dan tidak berlebihan dalam menggunakan antibiotika sesuai dengan badan kesehatan dunia (WHO) (Anonim, 2009).

Hasil penelitian sebelumnya di instalasi rawat inap RSUD Kabupaten Cilacap selama tahun 2008, terdapat 112 kasus demam tifoid. Golongan antibiotik yang paling banyak digunakan adalah Sefalosporin sebanyak 83 pasien (83%), Florokuinolon 3 pasien (3%), Penisilin sebanyak 5 pasien (5%). Parameter dosis antibiotik sebanyak 74% dosis sesuai dengan standar terapi dan 26% tidak sesuai dengan dosis standar terapi, berdasarkan parameter penggunaan antibiotik terbesar pemakaian antibiotik kurang dari 7 hari sebanyak 100% (Trikumoro, 2009).

Di RSUD dr. R. Soetrasno Rembang demam tifoid termasuk penyakit urutan ke 8. Survey awal peneliti tercatat jumlah kasus demam tifoid pada tahun 2010 sejumlah 206 kasus. Terdiri dari 106 kasus pada anak-anak dan 100 kasus pada dewasa. Melihat survey awal ini maka perlu dilakukan kajian penggunaan antibiotik

pada penyakit demam tifoid di RSUD dr. R. Soetrasno Rembang dan pola pengobatan yang dilakukan pada penderita demam tifoid.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan permasalahan “Apakah penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. R. Soetrasno Rembang pada tahun 2010 sudah memenuhi konsep rasionalitas?”.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui rasionalitas penggunaan antibiotik pada kasus demam tifoid di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. R. Soetrasno Rembang pada tahun 2010, meliputi : tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, tepat dosis.

D. Tinjauan Pustaka

a. Demam Tifoid

a. Definisi

Demam tifoid adalah suatu penyakit infeksi sistemik bersifat akut yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Penyakit ini ditandai dengan panas berkepanjangan, ditambah dengan bakterimia tanpa keterlibatan struktur endothelial atau endokardial dan infeksi bakteri sekaligus multiplikasi kedalam sel fagosit mononuklear dari hati, limfa, kelenjar limfe usus, dan *Payer's patch* (Soedarmo *et all.*, 2002).

Bakteri *Salmonella* dapat ditularkan dari hewan yang menderita *salmonellosis* atau karier ke manusia, melalui bahan pangan telur, daging, susu, atau air minum dan bahan-bahan lainnya yang tercemar oleh ekskresi hewan/ penderita atau sebaliknya (*animal and human carrier*). Ekskresi ini terutama adalah keluaran dari saluran pencernaan berupa feses. Makanan yang mengandung bahan dari telur tercemar *Salmonella* misalnya kue-kue, es krim dan lainnya, yang kurang sempurna dimasak atau setengah matang, telur mentah yang dicampur pada hidangan penutup juga dapat sebagai sumber penularan *Salmonella* (Dharmojono, 2001).

b. Patogenesis

Patogenesis *salmonellosis* diawali oleh ingesti bakteri *Salmonella* melalui makanan atau minuman terkontaminasi dan bakteri tersebut mengadakan penetrasi ke dalam sel epitelium intestinal sebelum menginduksi penyakit. Invasi ke dalam sel intestinal hospes menghasilkan perubahan morfologi pada sel yang berhubungan dengan eksploitasi dari sitoskeleton hospes. Setelah kontak dengan epitelium, *Salmonella* akan menginduksi degenerasi mikrovili enterosit. Struktur mikrovilar akan berkurang diikuti oleh mengkerutnya membran bagian dalam di tempat kontak antara sel bakteri dan sel hospes. Mengkerutnya membran disertai dengan makropinositosis profus, sebagai jalan masuknya bakteri ke dalam sel hospes. Ketika proses masuknya bakteri sempurna, *Salmonella* terletak dan bermultiplikasi di dalam endosom (Goosney *et al.*, 1999).

Selanjutnya sitokeleton akan kembali pada distribusi yang normal. Seluruh proses terjadi hanya dalam beberapa menit. Prostaglandin yang disekresikan pada

proses inflamasi menyebabkan dilepaskannya elektrolit dan menarik air ke dalam lumen usus sehingga terjadi diare (adanya enterotoksin non inflamatori dalam usus besar). Dinding sel bakteri akan menghasilkan endotoksin yang tersusun dari lipopolisakarida (LPS). Diduga LPS ini merupakan penyebab timbulnya gejala demam pada penderita (Seberbeniuk, 2002).

c. Diagnosis

Pemeriksaan laboratorium perlu dilakukan untuk menegakkan diagnosis. Diagnosis pasti dengan ditemukannya kuman *Salmonella typhi* pada salah satu biakan darah, feses, urine, sumsum tulang maupun cairan duodenum. Waktu pengambilan contoh sangat menentukan keberhasilan pemeriksaan bakteriologis tersebut. Sampai saat ini tes Widal merupakan reaksi serologis yang digunakan untuk menegakkan diagnosis demam tifoid. Prinsip uji Widal adalah memeriksa reaksi antara antibodi aglutinin dalam serum penderita yang telah mengalami pengenceran berbeda-beda terhadap antigen somatik (O) dan flagela (H) yang ditambahkan dalam jumlah yang sama sehingga terjadi aglutinasi (Rampengan dan Laurenz, 1995).

Beberapa metode diagnostik yang cepat, mudah dilakukan dan terjangkau harganya untuk negara berkembang dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik, seperti uji TUBEX[®], *Typhidot-M*[®] dan dipstik mungkin dapat mulai dirintis penggunaannya di Indonesia. Tes Thypidot dan Thypidot-M memang lebih unggul dibandingkan tes Widal, akan tetapi biayanya mencapai 4 kali biaya tes Widal. Di samping itu, tes Thypidot dan Thypidot-M tidak bisa menggantikan kultur dalam

biakan empedu (*gall culture*) sebagai standar baku mendiagnosis demam tifoid. Meskipun demikian, jika secara klinis pasien diduga tifoid sementara hasil kultur negatif atau tidak bisa melakukan kultur darah, Thypidot-M ini bisa digunakan (Anonim, 2008).

Pemeriksaan penunjang pada demam tifoid meliputi pemeriksaan darah tepi, isolasi/biakan kuman, uji serologis dan identifikasi secara molekuler. Selain ini juga masih ada metode baru yang digunakan untuk menegakkan diagnosis demam tifoid seperti IDL Tubex[®] test, Typhidot[®] test, IgM dipstik test (Anonim, 2003). Akan tetapi penggunaan metode baru ini masih jarang digunakan di Indonesia dan baru mulai dirintis penggunaanya.

1) Pemeriksaan jumlah leukosit

Pemeriksaan jumlah leukosit pada penyakit demam tifoid digunakan sebagai diagnosa pembanding karena gejala yang terjadi pada kasus demam tifoid hampir sama dengan kasus penyakit infeksi lain. Kadar normal jumlah leukosit pada orang sehat adalah 5000 – 10.000 sel/mm³. Pada pemeriksaan darah perifer sering ditemukan leukositosis (leukosit kurang dari normal), dan dapat pula terjadi leukosit lebih dari normal (leukopenia). Pada Leukositosis dapat terjadi walaupun tidak disertai infeksi sekunder.

Beberapa penelitian mendapatkan bahwa hitung jumlah dan jenis leukosit tidak mempunyai nilai sensitifitas, spesifitas dan dugaan yang cukup tinggi untuk dipakai dalam membedakan antara penderita demam tifoid atau bukan, akan tetapi

adanya leukopenia dan leukositosis relatif menjadi dugaan kuat diagnosis demam tifoid (Prawito *et all.*, 2002).

2) Widal test

Uji Widal sampai sekarang masih digunakan secara luas terutama di negara-negara berkembang termasuk di Indonesia. Interpretasi uji Widal harus memperhatikan beberapa faktor antara lain sensitifitas, spesifitas, stadium penyakit, faktor penderita seperti status imunitas dan status gizi yang dapat mempengaruhi pembentukan antibodi, gambaran imunologis dari masyarakat setempat (daerah endemis atau non endemis), faktor antigen, teknik serta reagen yang digunakan (Wardhani *et all.*, 2005).

Kenaikan titer aglutinin 4 kali terutama aglutinin O atau aglutinin H dalam jangka waktu 5-7 hari bernilai diagnostik amat penting untuk demam tifoid. Sebaliknya peningkatan titer aglutinin yang tinggi pada satu kali pemeriksaan widal terutama aglutinin H tidak memiliki arti diagnostik yang penting untuk diagnostik (Wardhani *et all.*, 2005).

Walaupun test widal mempunyai banyak kelemahan seperti sensitifitas dan spesifitas rendah, serta sulitnya melakukan interpretasi hasil membatasi penggunaannya dalam penatalaksanaan penderita demam tifoid akan tetapi hasil uji widal yang positif akan memperkuat dugaan penderita demam tifoid atau penanda infeksi (Prawito *et all.*, 2002).

3) Test fungsi hati

Hati merupakan organ metabolisme yang besar dan terpenting dalam tubuh. Salah satu tes fungsi hati adalah dengan serum transaminase yaitu penghitungan *AST (serum aspartate aminotransferase)* yang sebelumnya disebut *SGOT (Serum glutamic-Oxaloacetic Transaminase)* dan *ALT (serum Alanin aminotransferase)* yang sebelumnya disebut *SGPT (Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase)*, Rentang normal SGOT dan SGPT adalah 0-35 unit/liter (Aslam *et al.*, 2003).

4) Tes fungsi ginjal

Ginjal merupakan organ tubuh yang berperan penting dalam hal ekskresi bahan-bahan yang tidak diperlukan bagi tubuh, seperti produk buangan dari metabolisme karbohidrat seperti air dan asam, juga produk buangan dari metabolisme protein seperti urea, asam urat dan kreatinin. Salah satu pemeriksaan terhadap fungsi ginjal adalah pemeriksaan kliren kreatinin. Rentang nilai serum kreatinin dapat berbeda secara bermakna karena perbedaan metode dan standarisasi pengujian. Rumah sakit umumnya juga mempunyai rentang nilai uji tersendiri berdasarkan golongan populasi khusus yang mereka layani, sehingga bisa terdapat suatu perbedaan antara satu daerah dengan daerah lain. Sebagai akibatnya, nilai hasil uji yang digunakan pada satu rumah sakit dapat berbeda dibandingkan dengan nilai yang dipakai di rumah sakit lain. Nilai normal SrCr adalah 0,6 – 1,2 mg/dl (Aslam *et al.*, 2003).

d. Pengobatan Demam Tifoid

1) Manajemen umum

Terapi suportif sangat penting untuk mendukung penatalaksanaan pengobatan demam tifoid, seperti pemberian cairan rehidrasi secara oral atau intravena, pemberian antipiretik, nutrisi yang sesuai dan transfusi darah jika diperlukan (Anonim, 2003).

2) Terapi antimikroba

Antimikroba diartikan sebagai obat pembasmi mikroba, khususnya yang merugikan manusia. Beberapa kriteria yang harus diperhatikan dalam penggunaan antibiotik adalah khasiyat, ketersediaan dan harga obat. Fluoroquinolon adalah antibiotik pilihan pertama untuk pengobatan demam tifoid untuk orang dewasa, karena relatif murah, lebih toleran dan lebih cepat menyembuhkan daripada antibiotik lini pertama seperti kloramfenikol, ampisilin, amoxicillin dan trimethoprim-sulfamethoxazole (Anonim, 2003).

Golongan Fluoroquinolon seperti (ofloxacin, ciprofloxacin, fleroxacin, perfloxacin) efektif untuk pengobatan demam tifoid, tetapi tidak pada norfloxacin karena bioavailabilitas oral rendah sehingga tidak cocok untuk demam tifoid. Fluoroquinolon secara umum digunakan, di beberapa negara terjadi kontraindikasi bila Fluoroquinolon diberikan pada anak-anak karena dapat mengganggu pertumbuhan tulang rawan anak. Pengobatan demam tifoid tanpa komplikasi dapat dilihat pada tabel 2 berikut :

Tabel 1. Pengobatan demam tifoid tanpa komplikasi (Anonim, 2003)

Spesies <i>S. typhi</i>	Obat lini pertama			Obat alternatif		
	Antibiotik	Dosis/hari (mg/kg)	Hari	Antibiotik	Dosis/hari (mg/kg)	Hari
Sensitif	Florokuinolon	15	5-7	Kloramfenikol	50-75	14-21
	(Ofloksasin/ Ciprofloksasin)			Amoxicillin	75-100	14
				Trimethoprim- Sulfamethoxazol	8-40	14
Resisten	Florokuinolon/ Cefixime	15	5-7	Azitromisin	8-10	7
		15-20	7-14	Cefiksim	15-2	7-14
Resisten florokuinolon	Azitromisin/ Ceftriakson	8-10	7	Cefiksim	20	7-14
		75	10-14			

Ciprofloxacin, ofloxacin, perfloxacin dan feroxacin secara umum terbukti efektif untuk pengobatan demam tifoid. Walaupun telah banyak informasi ciprofloxacin kurang efektif dan sering terjadi kegagalan terapi. Untuk asam nalidixid untuk *Salmonella typhi* yang masih sensitif pemberian dosis selama 7 hari efektif untuk pengobatan demam tifoid. Untuk *Salmonella typhi* yang sudah resisten pemberian minimal 7 hari atau maksimal 10-14 hari. Jika penggunaan kurang dari 7 hari hasilnya tidak efektif (Anonim, 2003).

Pengobatan dengan kloramfenikol sering terjadi kekambuhan 5-7 %, untuk terapi jangka panjang 14 hari dan sering terjadi *carrier* pada orang dewasa. Dosis yang direkomendasikan 50-75 mg/kgBB/hari selama 14 hari dibagi 4 dosis perhari, atau 5-7 hari setelah deferensiasi. Untuk dosis dewasa 4 x 500 mg perhari (Anonim, 2003).

Untuk menurunkan demam, efektifitas ampicilin dan amoksisilin lebih kecil dibanding kloramfenikol. Indikasi mutlak untuk pasien demam tifoid dengan leukopenia. Dengan ampicilin dan amoksisilin demam dapat turun 7-9 hari (Juwono, 2004). Ampisillin dan amoksisilin diberikan 50-100 mg/KgBB/hari dibagi dalam 3-4 dosis perhari baik secara oral, intramuskular, intravena (Anonim, 2003).

Trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMZ) dapat diberikan secara oral, intravena, intramuskular dengan dosis 160 mg trimethoprim dan 800 mg sulfamethoxazol 2 kali perhari dan untuk anak 14 mg trimethoprim/KgBB dan 20 mg sulfamethoxazol/KgBB selama 14 hari (Anonim, 2003).

Sefalosporin generasi ketiga aktifitas terhadap kuman Gram negatif lebih kuat dan lebih luas, untuk cefixim dosis dewasa yang dianjurkan adalah 15-20 mg/KgBB secara oral, 100-200 mg 2 kali perhari.

Azitromisin dengan dosis 500 mg (10 mg/kg) diberikan setiap hari selama 7 hari terbukti efektif untuk mengobati demam tifoid untuk pasien dewasa dan anak-anak, efektifitas azitromisin mirip dengan kloramfenikol (Anonim, 2003).

Pemberian antibiotik intravena yang dianjurkan, sefalosporin dapat diberikan dengan dosis, untuk ceftriaxone 50-75 mg/KgBB/hari (dosis dewasa 2-4 g/hari) dibagi dalam 2-3 dosis, cefotaxime 40-80 mg/KgBB/hari (dosis dewasa 2-4 g/hari) dibagi dalam 2-3 dosis, cefoperazone 50-100 mg/KgBB/hari (dosis dewasa 2-4 g/hari) dibagi dalam 2-3 dosis (Anonim, 2003).

Algoritma penatalaksanaan demam tifoid dapat dilihat pada gambar 1 :



Gambar 1. Algoritma tatalaksana demam tifoid (Anonim, 2008)

3) Managemen *carrier*

Lebih dari 1-5 % pasien dapat sebagai *carrier* kronis. Tingkat *carrier* wanita sedikit lebih tinggi, dengan usia lebih dari 50 tahun, dan pasien dengan penyakit cholelithiasis atau schistosomiasis. Pengobatan untuk *carrier Salmonella typhi* ampisillin dan amoksisilin (dosis 100 mg/KgBB/hari) ditambah probenecid (1 g oral atau 23 mg/KgBB/hari untuk anak) atau Trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMZ) (dosis 160-800 mg 2 kali/hari) selama 6 hari (Anonim, 2003).

Tabel 2. Pengobatan demam tifoid dengan komplikasi (Anonim, 2003)

Spesies <i>S. typhi</i>	Obat lini pertama			Obat alternative		
	Antibiotik	Dosis/hari (mg/kg)	Hari	Antibiotik	Dosis/hari (mg/kg)	Hari
Sensitif	Florokuinolon (Ofloksasin)	15	10-14	Kloramfenikol	100	14-21
				Amoxicillin	100	14
				Trimethoprim-	8-40	14
				Sulfamethoxazole		
Resisten	Florokuinolon	15	10-14	Ceftriakson/	60	10-14
				Cefotaxime	80	10-14
Resisten florokuinolon	Ceftriakson/	60	10-14	Cefiksim	20	7-14
	Cefotaxim	80	10-14			

4) Managemen komplikasi

Pasien demam tifoid yang melakukan rawat jalan dan perawatan dirumah sakit perlu mendapatkan pengawasan ketat agar tidak terjadi komplikasi penyakit. Pengaturan waktu dapat mencegah dan mengurangi morbiditas dan mortalitas. Jika didapatkan gejala pasien normal dan meningitis tifoid, untuk dewasa dan anak-anak perlu dilakukan penambahan dosis tinggi dexamethason secara intravena. Pemberian steroid dosis tinggi dapat diberikan jika terjadi tifoid yang parah (Anonim, 2003).

b. Penggunaan antibiotik rasional

Asas penggunaan rasional suatu antibiotik ialah seleksi antibiotik yang selektif terhadap mikroorganisme penginfeksi dan efektif untuk memusnahkannya dan sejalan dengan hal ini, memiliki potensi terkecil untuk menimbulkan toksisitas, reaksi lain bagi pasien (Wattimena *et all.*, 1991).

Penggunaan antibiotik secara rasional mencakup (4TIW) yaitu tepat indikasi, tepat penderita, tepat obat, tepat dosis regimen dan waspada terhadap efek samping obat yang dalam arti konkritnya adalah (Anonim, 2003):

- 1) Pemberian resep yang tepat,
- 2) Penggunaan dosis yang tepat,
- 3) Lama pemberian obat yang tepat,
- 4) Interval pemberian yang tepat,
- 5) Kualitas obat yang tepat,
- 6) Efikasi obat harus terbukti,
- 7) Aman pada pemberiannya,
- 8) Tersedia jika diperlukan,
- 9) Terjangkau oleh penderita.

Kriteria dalam penggunaan antibiotik secara rasional yang telah disebutkan diatas mengandung pengertian :

- 1) Tepat indikasi adalah pemberian antibiotik yang sesuai dengan diagnosa klinik atau diagnosa bakteriologik.
- 2) Tepat obat adalah pemilihan obat dengan memperhatikan efektifitas obat yang bersangkutan.
- 3) Tepat dosis regimen adalah pemberian obat yang:
 - a) Tepat takaran (tidak terlalu besar, tidak terlalu kecil).
 - b) Tepat rute pemberian (peroral, suppositoria, subkutan, intramuskular, intravena) tergantung keadaan pasien.

- c) Tepat saat pemberian (perut kosong, perut isi, sesaat sebelum operasi).
 - d) Tepat interval pemberian (6 jam sekali, 8 jam sekali, 12 jam sekali).
 - e) Tepat lama pemberian (sehari saja, 2 hari saja, 3 hari saja, 5-7 hari).
- 4) Tepat penderita adalah pemberian obat yang sesuai dengan kondisi penderita.

Untuk mencegah terjadinya resistensi maka dalam penggunaan antibiotika harus diingat :

- 1) Tidak menggunakan antibiotika secara sembarangan tanpa mengetahui khasiatnya dengan pasti.
- 2) Antibiotika yang biasa dipakai secara *sistemik tidak boleh* dipakai sebagai obat lokal (*topical*).
- 3) Menggunakan dosis, cara pakai dan lama pemakaian secara benar pada setiap penyakit infeksi.
- 4) Memakai kombinasi antibiotika untuk meningkatkan khasiatnya.
- 5) Mengganti antibiotik yang dipakai, bila suatu penyakit telah resisten terhadap antibiotik yang diberikan (Entjang, 2003).